

学位授与番号 甲第 1875 号
学位授与年月日 平成 19 年 6 月 30 日
氏 名 藤田 智之
学位論文題目 Phase-Dependent Roles of E-Selectin during Chronic Contact Hypersensitivity Responses
(慢性接触過敏反応における E-selectin の役割は時期に依存する)

論文審査委員 主 査 教 授 向田 直史
副 査 教 授 中尾 眞二
多久和 陽

内容の要旨及び審査の結果の要旨

ハプテンであるオキサゾロン感作後にマウス耳介へオキサゾロンを塗布すると、当初は塗布 24 時間目に耳の腫脹が最大であるのに対して、反復塗布によって塗布 30 分後に最大の腫脹を認めるとともに、局所の肥満細胞増加、血中抗原特異的 IgE 抗体価の上昇、Th2 サイトカイン産生パターンへの偏位を伴った、慢性アトピー性皮膚炎(atopic dermatitis; AD)に類似した慢性接触性皮膚炎の病像を呈する。

この疾患モデルでの感作 1 週間後を Day 0 とすると、Day 0 でのオキサゾロン塗布によって接着分子である P-selectin 欠損マウスは野生型マウスと同様に 24 時間後をピークとする腫脹反応を示したが、別の接着分子である E-selectin 欠損マウスにおいては 24~48 時間後にも腫脹が増加し、遷延化傾向を認めた。この時、E-selectin 欠損マウスの耳介では、野生型マウスと比較し Day 0 の 24 時間後以降に P-selectin mRNA の発現が有意に増強していて、Day 0 の 24 時間後に E-selectin 欠損マウスに抗 P-selectin 抗体の投与することによって、その後の腫脹は減弱したことから、E-selectin 欠損マウスにおける 24~48 時間後の腫脹の増加は、主として P-selectin の代償的な発現増強によることが示唆された。一方、Day 8 以降においては、P-selectin、E-selectin 欠損マウスともに野生型マウスに比べ腫脹は有意に減少した。また、Day 0 の 48 時間後の時点で、耳介組織中の肥満細胞数は E-selectin 欠損マウスにおいて野生型マウス、P-selectin 欠損マウスに比べ有意に増加したのに対し、Day 8 の 24 時間後には、P-selectin、E-selectin 欠損マウスともに野生型マウスに比べ有意に減少していた。Day 0 で E-selectin 欠損マウスに抗 P-selectin 抗体の投与すると有意に肥満細胞数が減少した。これらの結果から、P-selectin ならびに E-selectin は炎症局所への肥満細胞浸潤の誘導を介して、接触皮膚炎の病態形成に関与している可能性が示唆された。

以上の結果は、AD の慢性期では E-selectin、P-selectin の機能の抑制が接触皮膚炎を軽減させる可能性がある一方で、急性期においては E-selectin の抑制がむしろ悪化させる可能性があることを示唆している。本研究は AD に対する抗接着分子療法を考える一助となる研究であり、基礎免疫学のみならず臨床免疫学の進歩に寄与し、学位に値すると評価された。